



## INTRODUCTION

Inotuzumab ozogamicin est un conjugué anticorps-médicament (CAM) composé d'un anticorps monoclonal IgG4 kappa humanisé recombinant dirigé contre le CD22 qui est lié par covalence au N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide.

Dans un premier temps, Inotuzumab ozogamicin a été mis à disposition en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) à partir de 2015. Des patients ont ainsi été traités. Un total de 66 ATUn a été validé entre juillet 2015 et septembre 2017. Une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) a été accordée à Inotuzumab ozogamicin le 23 janvier 2017 par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) (traitement disponible à partir du 14 avril 2017 ; premier patient traité à partir du 19 avril 2017).

Une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été accordée par l'Europe à Inotuzumab ozogamicin le 29 juin 2017 sous le nom commercial **BESPONSA®** dans l'indication suivante : « *BESPONSA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire. Les patients adultes présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie positif (Ph+) doivent avoir subi un échec de traitement avec au moins 1 inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK).* »

Dans le cadre de l'ATUc, Inotuzumab ozogamicin était indiqué en monothérapie dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseur B, chez l'adulte éligible à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, pour les patients en rechute ou réfractaire ou inéligible à l'ensemble des traitements disponibles autorisés, notamment le blinatumomab et les inhibiteurs de tyrosine kinase.

Ce résumé présente les données contenues dans les observations de pharmacovigilance et les fiches de suivi médical recueillies au cours de l'ATU de cohorte.

## 1- POPULATION DE PATIENTS

12 centres ont participé.

*Tableau 1: Répartition des centres par région*

Région	Centre (N)	Total (N=20)
Grand-Est	1	4 (20%)
Hauts-de-France	2	3 (15%)
Ile-de-France	2	3 (15%)
Auvergne-Rhône-Alpes	1	2 (10%)
Occitanie	1	2 (10%)
Provence-Alpes-Côte-d'Azur	1	2 (10%)
Bourgogne-Franche-Comté	1	1 (5%)
Bretagne	1	1 (5%)
Nouvelle-Aquitaine	1	1 (5%)
Pays-de-Loire	1	1 (5%)

Parmi les 33 demandes d'initiation au traitement envoyées par les médecins pour l'ATUc, une a été annulée par le centre. 20 patients ont été validés conformément aux critères d'éligibilité du protocole d'utilisation thérapeutique.

Deux patients sont passés de l'ATU nominative à l'ATU de cohorte. Un patient validé n'a pas été inclus dans l'analyse car il n'a été traité avec inotuzumab ozogamicin en monothérapie.

Une fiche d'arrêt de traitement a été reçue pour 7 patients : 3 pour progression de la maladie, 3 pour décision du médecin/patient/famille (raison : allogreffe) et un pour effet indésirable.

## 2. DONNEES CLINIQUES

Le traitement consistait en un maximum de 6 cycles.

### 2.1. Caractéristiques de base des patients validés dans l'ATUc

Il y a eu plus de femmes que d'hommes (55 % versus 45 %). L'âge médian était de 51 ans (23 – 67). La surface corporelle médiane était de 1,8 m<sup>2</sup> (1,5 – 2,3). Le délai moyen depuis le diagnostic était de 2 ans (± 2,5).

### 2.2. Valeurs biologiques et caractéristiques de base de la maladie des patients traités

Caractéristiques de la maladie (N= 20)		
CD22	Oui	20 (100%)
	Non	0 (0%)
Chromosome Philadelphia +	Oui	7 (35%)
	Non	13
Patient en rechute	Oui	18 (90%)
	Non	2 (10%)
Patient réfractaire	Oui	12 (60%)
	Non	8 (40%)
Atteinte actuelle du système nerveux central	Oui	2 (10%)
	Non	18 (90%)

Un électrocardiogramme a été réalisé chez 19 patients et était normal.

Les valeurs médianes des paramètres biologiques étaient : globules blancs = 4,6 G/L (N=19), hémoglobine = 10,7 g/dL (N=20), plaquettes = 82 G/L (N=20) et blastes sanguins = 0 % (N=17).

Un myélogramme a été réalisé pour tous les patients. Les valeurs médianes étaient : 66,5 % de blastes (N=20 ; 4 – 97) et 93 % de CD22 (N=18 ; 61 – 100).

### 2.3. Valeurs biologiques et caractéristiques de la maladie à l'initiation du traitement

Une fiche d'initiation de traitement a été reçue pour 12 patients sur les 20 validés.

Concernant la fonction hépatique, les AST étaient normales pour 7 patients (N=12), les ALT étaient normales pour 8 patients (N=12), la bilirubine était normale pour 12 patients (N=12), les phosphatases alcalines étaient normales pour 9 patients (N=11) et les gamma-GT étaient normales pour 4 patients (N=10).

Un électrocardiogramme a été réalisé chez 12 patients et était normal sans prolongement de l'intervalle QT (> 500 ms).

Les valeurs médianes des paramètres biologiques étaient : globules blancs = 6,8 G/L (N=7), hémoglobine = 10,2 g/dL (N=7), plaquettes = 25 G/L (N=7) et blastes sanguins = 1 % (N=7).

Les valeurs médianes du myélogramme étaient : 48,5 % de blastes (N=6 ; 10 – 90) et 91 % de CD22 (N=6 ; 70 – 99).

Deux patients présentaient une hépatosplénomégalie liée à la LAL avant l'initiation du traitement.

## 2.4. Données de suivi

### • Avant le cycle 2

Concernant la fonction hépatique, les AST étaient normales pour 5 patients (N=10), les ALT étaient normales pour 6 patients (N=10), la bilirubine était normale pour 10 patients (N=10), les phosphatases alcalines étaient normales pour 7 patients (N=10) et les gamma-GT étaient normales pour 3 patients (N=9).

Un électrocardiogramme a été réalisé chez 8 patients et était normal.

Les valeurs médianes des paramètres biologiques étaient : globules blancs = 2,9 G/L (N=10), hémoglobine = 10,1 g/dL (N=10), plaquettes = 37 G/L (N=10), blastes sanguins = 0% (N=9) et créatinine = 108 ml/min (N=7).

Un myélogramme a été réalisé chez 8 patients. La valeur médiane de blastes était de 3,5 % (0 – 90).

### • Avant le cycle 3

Concernant la fonction hépatique, les AST étaient normales pour 3 patients (N=6), les ALT étaient normales pour 4 patients (N=6), la bilirubine était normale pour 5 patients (N=6), les phosphatases alcalines étaient normales pour 4 patients (N=6) et les gamma-GT étaient normales pour 2 patients (N=4).

Un électrocardiogramme a été réalisé chez 4 patients et était normal.

Les valeurs médianes des paramètres biologiques étaient : globules blancs = 3,3 G/L (N=6), hémoglobine = 10,4 g/dL (N=6), plaquettes = 31 G/L (N=6), blastes sanguins = 0% (N=6) et créatinine = 113,5 ml/min (N=6).

Un myélogramme a été réalisé chez 5 patients. La valeur médiane de blastes était de 0 % (0 – 2).

Des données de suivi ont été recueillies jusqu'au 6<sup>e</sup> cycle pour un seul patient.

## 2.5. Réponses au traitement

Les réponses au traitement après chaque cycle sont présentées dans le tableau suivant :

Réponse	Après C1	Après C2	Après C3	Après C4	Après C5
N (/20)	9	7	1	1	1
Rémission complète (RC)	2 (22,2%)	2 (28,6%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi)	3 (33,3%)	4 (57,1%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Ni RC ou RCi	3 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Réponse partielle (RP)	0 (0%)	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Echec	1 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Non évaluable	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

## 3. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Au cours de l'ATUc, 12 cas de pharmacovigilance concernant le traitement Inotuzumab ozogamicin ont été rapportés (60% des 20 patients validés en ATUc). Parmi ces cas, 10 rapportent des événements indésirables liés à Inotuzumab ozogamicin. 6 cas rapportent des événements indésirables graves, dont 5 sont considérés comme liés à Inotuzumab ozogamicin (3 n'avaient pas de causalité rapportée par le médecin et ont été considérés comme liés par Pfizer).

3 cas de décès ont été rapportés, dont 2 considérés comme liés à Inotuzumab ozogamicin (cas avec au moins un événement indésirable considéré comme lié par le médecin ou Pfizer). Pour ces 3 cas, l'événement ayant conduit au décès était une progression de la maladie non liée à Inotuzumab ozogamicin.

Nombre de cas / Nombre de cas reliés*	Nombre de cas graves / Nombre de cas graves reliés*	Nombre de décès / Nombre de décès reliés*
12 / 10	6 / 5	3 / 2

\*considérés reliés à inotuzumab ozogamicin

Au total, 46 évènements ont été rapportés dont 10 graves.

Système Organe Classe (SOC) / Preferred Term (PT)	Nombre d'EIG	Nombre total d'EI(G)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	1	
Thrombopénie		1
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	0	
Affection aggravée		1
<b>Affections hépatobiliaires</b>	1	
Maladie veino-occlusive du foie *		1
<b>Affections du système immunitaire</b>	1	
Maladie du greffon contre l'hôte		1
<b>Investigations</b>	3	
Alanine aminotransférase augmentée		5
Aspartate aminotransférase augmentée		5
Phosphatase alcaline sanguine augmentée		3
Clairance de la créatinine diminuée		1
Gamma-glutamyltransférase augmentée		5
Hémoglobine diminuée		5
Numération plaquettaire diminuée		6
Poids diminué		3
Poids augmenté		1
Globules blancs diminués		4
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>	3	
Progression de tumeur		3
<b>Affections vasculaires</b>	1	
Maladie veino-occlusive *		1
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>46</b>

\* La maladie véno-occlusive est classée dans le SOC troubles vasculaires, tandis que la maladie hépatique véno-occlusive est classée dans le SOC troubles hépatobiliaires. Elles sont utilisées de manière interchangeable, mais ce sont 2 PT distincts.

#### Données de pharmacovigilance au cours de l'ATU nominative

Au cours de l'ATUn, 14 cas de pharmacovigilance concernant le traitement Inotuzumab ozogamicin ont été rapportés (21,2% des 66 patients en ATUn). Parmi ces cas, 13 rapportent des événements indésirables graves, dont 8 sont considérés comme reliés à Inotuzumab ozogamicin (un n'avait pas de causalité rapportée par le médecin et a été considéré comme relié par Pfizer).

Neuf cas de décès ont été rapportés, dont 4 considérés comme reliés à Inotuzumab ozogamicin (cas avec au moins un événement indésirable considéré comme relié par le médecin ou Pfizer). Pour 2 de ces cas, les événements ayant conduit au décès ont été considérés reliés à Inotuzumab ozogamicin.

## CONCLUSION

En conclusion, les données de sécurité recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte sur la période considérée ne sont pas de nature à modifier le rapport bénéfice/risque d'Inotuzumab ozogamicin.